

〈特集: 血液検査の精確さ検証の実際〉

## 血液検査と化学検査の精確さ検証の違い

永井 豊<sup>1)</sup>、巽 典之<sup>1),2)</sup>

### Differences in the assurance of accuracy between hematology tests and clinical chemical tests

Yutaka Nagai<sup>1)</sup> and Noriyuki Tatsumi<sup>1),2)</sup>

**Summary** The assurance of accuracy in clinical measurements has been vigorously discussed in the years since Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices was released in 2004. This directive requires measurement systems to be traceable to SI units for validity confirmations of measurement results. Many clinical measurement parameters, however, are not traceable to "SI units" because there is no international standard value of physical length, weight, capacity, etc. In the clinical chemistry field, CRM (internationally certified reference material) enables the clarification of measurement traceability. In the hematology field, an internationally recognized reference method enables the clarification of traceability of measurements since the use of fresh blood is necessary for the assurance of accuracy in hematology tests. This article reviews the history of standardizations and their present activity, the differences between standardizations in clinical chemistry and those in hematology. Finally, we hope this article will prove helpful in international harmonized hematology testing.

**Key words:** Assurance, Accuracy, Hematology, Reference method, Reference material

#### I. はじめに

近年、分析結果の正確性保証に関する議論が活発に行われている。これは、2004年の体外診断検査機器の欧州指令（IVD指令：Directive

98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices)<sup>1)</sup>により、適切な標準物質による分析結果のトレーサビリティを検証することが臨床検査試薬および臨床検査機器メーカーに義務づけられたことが始まりと言える。その後、国内では2005年

日本光電工業株式会社 検体機器技術センター  
〒161-8560 東京都新宿区西落合1-13-4

<sup>1)</sup>日本検査血液学会 国際委員会/標準化委員会 委員

<sup>2)</sup>血液学標準化国際委員会 アジア地区/日本地区代表 役員

<sup>3)</sup>日本検査血液学会 国際委員会アドバイザー

Nihon Kohden Corporation, IVD Instrument Technology Center,

1-31-4 Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo 165-8560, Japan

<sup>1)</sup>International Committee/Standardization Committee, The Japanese Society for Laboratory Hematology

<sup>2)</sup>Representative Asia and Japan Area, International Council for Standardization in Haematology

<sup>3)</sup>Adviser, International Committee, The Japanese Society for Laboratory Hematology

に薬事法が改正され、国際的標準にトレーサブルな計測を行うことが義務づけられた。これに伴い、測定系は国際単位（SI単位）に向けて追跡可能（トレーサブル）であることが分析結果の妥当性確認のために求められている。そのトレーサビリティを明確にすることで、臨床検査室が提供する分析値の信頼性に不確かさ（信頼性の範囲）を明記することができ、日常検査値の信頼性の表示が可能となる。臨床検査分野においては、長さ・重さ・容積・濃度などの物理量の国際標準器が存在しないためSI単位に向けて追跡できない（トレーサブルでない）項目が多い。臨床化学検査においては国際的な認証標準物質（CRM:certified reference material）を認定することにより、トレーサビリティを明確にすることが可能となるが、血液学的検査では、新鮮血を利用した正確性保証が必要となっているのが現状である。本稿では、まず、標準化機関における取り組みの現状および血液検査標準化の変遷についてまとめた。本稿が、CRMによる標準化を目指す臨床化学検査および基準分析法による標準化を目指す血液検査の相違について理解を深め、国際的に調和した血液検査の精確さ検証の向かう方向性について考えるきっかけとなれば幸いである。

## II. 精確さ検証に関わる国際機関と各国機関

正確性保証に関わる取り組みのルーツは複数あり、国際標準化機構（ISO: International Organization for Standardization）による取り組み、臨床化学分野での取り組み、血液検査分野

での取り組みなどがある。これまで、血液検査標準化については、世界保健機関（WHO: World Health Organization）、血液学標準化国際委員会（ICSH: International Council (Committee) for Standardization in Haematology）、米国臨床検査標準化委員会（NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards）、臨床検査標準協会（CLIS: Clinical and Laboratory Standards Institute）、国際検査血液学会（ISLH: International Society for Laboratory Hematology）などから多くの提案がなされてきた。本稿で紹介する関係機関を表1に、産業界における基準認証5分野の専門組織を図1に示した。

## III. 標準化に向けた取り組み

### 1. 国際標準化機構（ISO）

検体検査領域におけるISOによる正確性保証に関する取り組みは、NCCLSの提案により始まり、国際工業標準「臨床検査と体外診断検査システム」専門委員会（ISO/TC212: ISO/Technical Committee on Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems）が1995年に設立され、アメリカ規格協会（ANSI: American National Standards Institute）の要請に基づきNCCLSがこの事務局を担当した。その後、NCCLSは臨床検査の国際標準化を目指し、CLSIに改組して、その国際標準化の業務を引き継いだ。

4つの作業グループ（WG1：検査室の管理・運営、WG2：測定システム確立、WG3：IVD製品の提供、WG4：感染症関連検査）がある。日本では1996年に日本工業標準調査会（JISC:

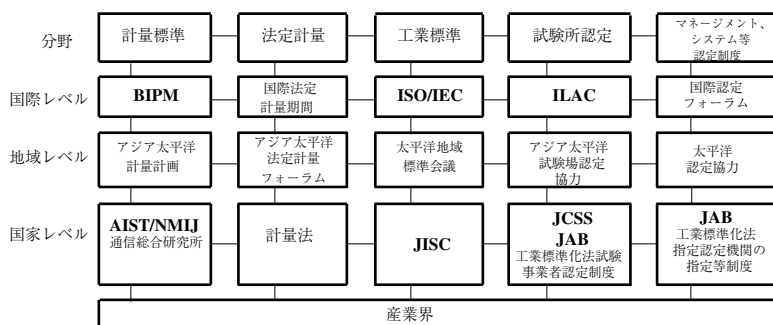


図1 基準認証5分野の専門組織とアジア・太平洋地域機関の活動  
[http://www.nrlm.go.jp/section/apmp/apmp\\_jp/page3.htm](http://www.nrlm.go.jp/section/apmp/apmp_jp/page3.htm)を一部改変

表1 正確性保証および検証に関わる国際機関と各国機関

分野	レベル	略称	設立	名称
計量標準	国際	BIPM	1975	International Bureau of Weights and Measures 国際度量衡局
		JCTLM	2002	Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine 臨床検査医学におけるトレーサビリティ合同委員会
	国家	NIST	1988	National Institute of Standards and Technology 米国 国立標準技術研究所 (国立標準局から改名)
		AIST /NMIJ	2001	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology/ National Metrology Institute of Japan 産業技術総合研究所 計量標準統合センター
工業標準	国際	ISO /TC212	1995	International Organization for Standardization/Technical Committee on Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems 国際標準化機構「臨床検査と体外診断用検査システム」専門委員会
		IEC	1906	International Electrotechnical Commission 国際電気標準会議
	国家	ANSI	1968 (1918)	American Industrial Standards Institute 米国規格協会 (旧American Engineering Standards Committee: AESC)
		JISC	1950	Japanese Industrial Standards Committee 日本工業標準調査会
試験所認定	国際	ILAC	1977	International Laboratory Accreditation Cooperation 国際試験所認定協力機構
	国家	JAB	1995 (1993)	Japan Accreditation Board for Conformity Assessment 日本適合性認定協会 (旧 日本品質システム審査登録認定協会)
臨床検査標準化 (工業会)	国際	CLSI	2005	Clinical and Laboratory Standards Institute 臨床検査標準協会 (米国臨床検査標準化委員会から改名)
	地域	ECCLS	1979	European Committee for Clinical Laboratory Standards 欧州臨床検査標準化委員会
	国家	NCCLS	1967	National Committee for Clinical Laboratory Standards 米国臨床検査標準化委員会
		JCCLS	1985	Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards 日本臨床検査標準協議会
		JACRI	1989	Japan Association of Clinical Reagents Industries 日本臨床検査薬協会
学術	国際	WHO	1948	World Health Organization 世界保健機構
		ISLH	1992	International Society for Laboratory Hematology 国際検査血液学会
		ICSH	1966	International Council (Committee) for Standardization in Haematology 血液学標準化国際委員会
		IFCC	1952	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 国際臨床化学連合
	日本	JSLH	2000	Japanese Society for Laboratory Hematology 日本検査血液学会
		JSCP	1951	Japanese Society of Clinical Chemistry 日本臨床病理学会
		JSLM	2000	Japan Society of Clinical Chemistry 日本臨床検査医学会 (旧 日本臨床病理学会)
		JMA	1916	Japan Medical Association 日本医師会
		JAMT	1952	Japanese Association of Medical Technologists 日本臨床検査技師会
		JSCC	1981	Japan Society of Clinical Chemistry 日本臨床化学会

Japanese Industrial Standards Committee) から委嘱を受けた日本臨床検査標準協議会 (JCCLS: Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards) が事務局を担当している。JCCLSは、NCCLS (1967年設立) およびECCLS (1979年設立) の影響を受け、1985年に設立し、1993年に

は血液検査標準委員会が発足した。

## 2. 臨床化学分野 (IFCC)

臨床化学分野での国際的な正確性保証に関わる取り組みは、IVD指令への対応により始まり、国際臨床化学連合 (IFCC: International Federation

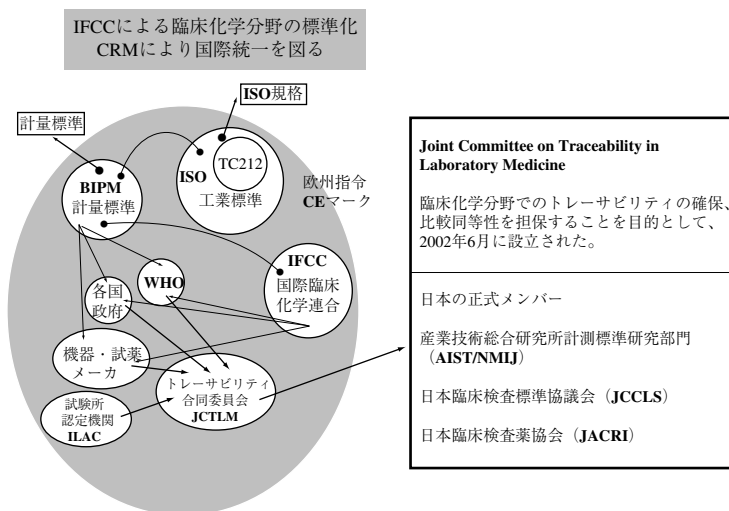


図2 世界における標準化機関の関係図（臨床化学分野）

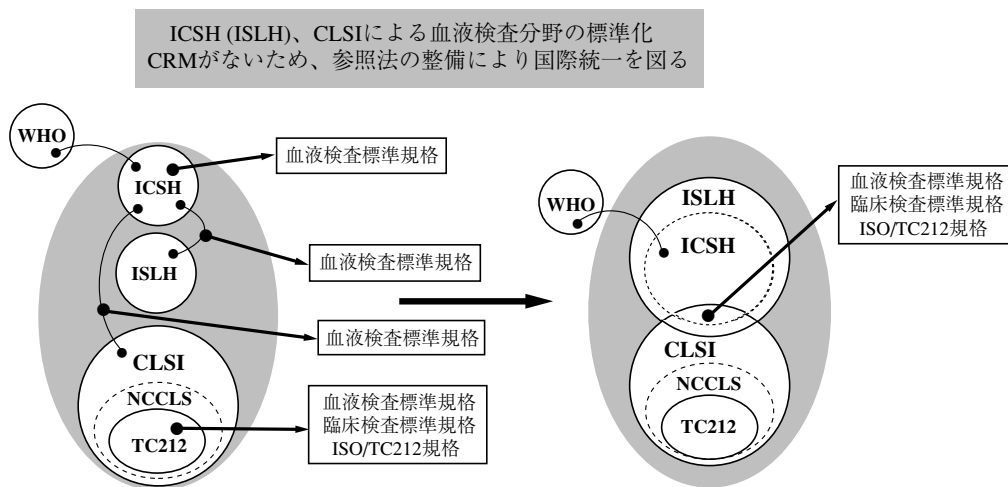


図3 世界における標準化機関の関係図（血液検査分野）

of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) と国際度量衡局 (BIPM: International Bureau of Weights and Measures) の呼びかけにより、臨床検査医学におけるトレーサビリティ合同委員会 (JCTLM: Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine) が臨床化学分野でのトレーサビリティの確保と比較性 (Comparability) を担保するという目的で2002年に発足された。JCTLMはIVD指令に基づき、国際的に整合性のとれた分析法や標準物質を定義することを目指

しており、2つの作業グループ (WG1: 標準物質と基準操作法、WG2: 基準測定検査の評価基準) がある。各国政府機関、WHO、臨床検査試薬・機器製造業者、および試験所認定機関が参加している。図2に臨床化学分野の世界における標準化機関の関係図を示す。

### 3. 血液検査分野 (ICSH)

血液検査分野での国際的な正確性保証に関する取り組みは、ICSH (WHOはICSHと連携)<sup>2)</sup>と

NCCLSが中心となって活動してきた。1992年にはDr. ハウエンを中心としてISLHが設立した。日本では、2000年に、日本血液学会・日本臨床病理学会・日本臨床血液学会・日本臨床衛生検査技師会の承認を受け、日本検査血液学会(JSLH: Japanese Society for Laboratory Hematology)が設立した。JSLHでは検査血液学の向上を目的として、特に検査法・評価法・基準値の標準化が重要な課題として取り上げられ、ISLHと協調して血液検査の標準化に向けて活動していくこととなった。NCCLSがCLSIに改組したことにより、血液検査分野での国際的な標準化関連機関はICSH、ISLH、CLSIの3つとなった。その後、各関連機関は協調の努力が続けられ、2001年には、ICSHとISLHが共同で血小板計数に関する参照法を提案し、協調が始まった。血液検査国際標準化組織の1本化の声が強くなり2004-6年間に米欧日の間で検討が重ねられ、「ISLHの標準作業部会としてICSHを位置付けること」がICSH幹事会で承認された。2006年5月にアムステルダムで開催されたISLH年次大会において、ISLHはCLSIと協調していくことが決定し<sup>3)</sup>、それに伴い雑誌Laboratory HematologyとClinical and Laboratory Haematologyが統合され、International Journal of Laboratory Hematologyとなった。これにより3つの標準化関連機関は協調していくこととなった。図3に血液検査分野の世界における2006年5月のICSH改組前後の標準機関の関係図を示す<sup>4)</sup>。

#### 4. 試験所認定 (ISO15189)

ISOでは正確性保証に対する規格として、ISO9001: 2000「品質マネジメントシステムへの要求事項」<sup>5)</sup>およびISO/IEC17025: 1999「試験所と検定機関の能力に対する一般的要求事項」<sup>6)</sup>を発行した。この2つの規格を基本とし、ヒト検体を取り扱う臨床検査室を対象とした臨床検査分野における国際規格がISO 15189: 2003「臨床検査室一質と適合能力に対する特定要求事項」<sup>7)</sup>としてまとめられた。2005年にはISO/IEC17025: 1999がISO 9001: 2000に整合するために改訂されたことを受け、ISO 15189: 2003は2007年に改訂された。ISO 15189では、検査室は内部精度管理システムで検査結果の目標品質の達成を検証し、適切かつ可能であれば測定結果の不確かさ

を求め、測定システムが国際単位であるSI単位または基準分析法にトレーサブルであることを検証しなければならない。また、外部精度評価プログラムに参加し、結果が管理範囲を越えている場合には対策を講じることが要求されている。外部精度管理プログラムは、非営利団体が主催する小さなピアグループレベルから国家レベルの共通外部精度評価事業 (NEQAS: National External Quality Assessment Schemes) 等のサーベイおよびメーカ主催サーベイがある。各々のサーベイには特徴があり、ピアグループの場合には配布試料に新鮮血などが使用可能となり機種間差・メーカ差の影響がないサーベイが可能となる。メーカ主催サーベイでは同一機種で検査結果確認が可能となり、世界規模で実施されることが望ましい。試験所認定分野では日本適合性認定協会 (JAB: Japan Accreditation Board for Conformity Assessment) がISO 15189に基づく臨床検査室認定を開始され、現在、約40施設が認定を受けている。ISO/TC212委員会による主な規格を表2に示した。

## IV. 血液検査標準化の変遷

### 1. 用語

精確さ検証について、トレーサビリティ連鎖・標準物質・参照法などを議論する場合においては、使用する用語は特に重要であるが、分野の違い (血液検査・化学検査・ISOなど) により、用語の定義が必ずしも同じとは限らない。臨床化学分野では日本臨床化学会 (JSCC) 標準品情報専門部会が「標準に関する用語」をまとめた (1996年)<sup>8)</sup>が、血液検査標準化に関わる用語は、血液検査分野ではICSHおよびWHOが規定した精度管理用語<sup>9), 10), 11)</sup>を用いることが望ましい。血液検査領域と臨床化学領域の規定する用語との整合性をとるために、日本臨床病理学会 (JSCP) の標準化委員会血液小委員会が3年間かけて用語規定をまとめ、1996年に提案されている<sup>12)</sup>。JSCPは日本臨床検査医学会 (JSLM: Japanese Society of Laboratory Medicine) と改名した。

上述したように、国際標準化機構 (ISO) による精確さ検証に関わる用語の定義は、血液検査分野あるいは臨床化学分野で使用されてきた

表2 ISO/TC212委員会による主なISO規格

ISO 15189: 2007	Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence 臨床検査室—質と適合能力に対する特定要求事項
ISO 15190: 2003	Medical laboratories - Requirements for safety 臨床検査室—安全に対する要求事項
ISO 15193: 2002	In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Presentation of reference measurement procedure 体外診断用医薬品・医療機器—生物試料の定量測定—基準測定操作法の提示
ISO 15194: 2002	In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Description of reference materials 体外診断用医薬品・医療機器—生物試料の定量測定—標準物質の記述
ISO 17511: 2003	In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials 体外診断用医薬品・医療機器—生物試料の定量測定—校正物質と管理物質への表示値の計量学的トレーサビリティ
ISO 15195: 2003	Laboratory medicine - Requirements for reference measurement laboratories 臨床検査医学—基準測定検査室に対する要求事項
ISO 15198: 2004	Clinical laboratory medicine - In vitro diagnostic medical devices - Validation of user quality control procedures by the manufacturer 臨床検査医学—体外診断用医薬品・医療機器—製造業者によるユーザの品質管理手順の妥当性確認

用語と一致しない場合がある。ISO17511:2003「体外診断用医薬品・医療機器—生物試料定量測定—校正物質と管理物質の表示値と計量学的トレーサビリティ」の用語の定義はISOと臨床化学領域との整合性が保たれているが、これは用語や定義の決定に際しIFCCが規定する用語の多くを転用したことに原因する。試験所認定機関であるJABはJAB RL331-2004「測定のトレーサビリティについての指針」<sup>13)</sup>では、VIM: 1993(国際計量基本用語集)に基づいた用語の定義により示しているため、検体検査領域で使用される用語との整合性に関する検討は盛り込まれていない。また、英名称から和名称へ翻訳される際に、言葉のもっている意味が十分に伝わらなかつたり、意味が重複してしまつたりする場合もある。JCCLSではこのような用語の不整合をさけるためにISO/TC212規格を翻訳する訳語を規定している(2003年)<sup>14)</sup>。この用語はCRMにより国際的な統一を図ることを基本的な前提として用語が定義されており、ISOと臨床化学領域では特に問題なく運用できるものが多い。例えば、ISOが定義する「Accuracy」邦語訳はJCCLSが2003年に「精確さ」と規定した。この概念はICSH/WHO、JSCP、JSCCが使用している「Accuracy(正確度、正確さ)」と「Precision(精

密度、精密さ)」の両方の意味を含んでいる。

臨床検査領域の国際的な用語規定としては、CLSI/NCCLS NRSL8-A 1998「Terminology and definitions for use in NCCLS Documents」が重要な文献であった。CLSIはNRSL8-Aを基本としてISO/TC212およびCEN(European Committee for Standardization 欧州標準化委員会)/TC140と調和した用語規定を作成したが、文書形式にするには量が多すぎたためNRSL8-Aの改訂版という形を取らずに、CLSIサイトの「Harmonized Terminology Database」という形で生まれ変わった。それに伴いNRSL8-Aは2004年に廃止された。CLSIによる用語の表示レベルは3種類(①標準規格:国際的に望ましい用語および定義、②許容できる用語と定義、③国際規格として許容できない用語)である。

用語の変遷と分野の違いによる用語の定義の違いがあることを把握する目的で、ISLH/WHO、JSCP、JSCCおよびCLSIの用語定義について、次の7項目の用語および関連用語をピックアップし、ICSH/WHO、JSCP、JSCCの用語比較を付録1にまとめたので、変遷を振り返る意味で、参照していただきたい。ピックアップした用語は、真値(True value)、不確かさ(Uncertainty)、トレーサビリティ(Traceability)、参照法

(Reference Method)、校正用装置ないし試薬 (Calibrator)、対照 (Control)、標準 (Standard)、標準物質 (Reference Material) である<sup>9), 10), 11)</sup>。

## 2. 参照物質

自動血球分析装置では吸光度計測用試料を直接吸引・測定することができないため、これを参照物質として使用することができない。現在、各社の自動血球分析装置で共通使用できるヘモグロビン (Hgb) 標準物質は供給されていない。これは、計測原理および溶血剤の違いなどが原因といえる。そのため、基準分析法で値付けした新鮮血液がCRMとして必要となる。血液検査のCRMは分光光度計測などで用いるヘモグロビン標準液がある。現在では、WHO Expert Committee on Biological Standards (ECBS) によって確立された国際的な参照溶液98/708が英国国立生物学的製剤研究所 (NIBSC: the National Institute for Biological Standards and Control) および欧州CRM (BCR: Community Bureau of reference) がIRMM: Institute for Reference Materials and Measurements) から供給されている (CRM522: Certified valueとUncertaintyを明示したウシ由来のシアンメトヘモグロビン標準液)。ICSHでは上記とは別の国際標準液を現在検討中であり、今後、JCTLMによる認定の検討が必要である。

市販されている自動血球分析装置は、それぞれの機種が異なった検知方式をとる。従って、血液試料の調整方式や希釈液などの試薬、血液細胞の検出方法 (信号解析方法やノイズ除去機能) および測定部分での流体制御も異なるため、計数値は機種間で近似するものの新鮮血液キャリアプレート以外の加工した標準試料を用いた場合には、その計測値が一致するとは限らない。このような理由から、赤血球数 (RBC) ・白血球数 (WBC) ・血小板数 (Plt) ・網赤血球数 (Retic) などの血球計数項目、ヘマトクリット (Hct) および白血球分類 (WBC Diff) なども、各社の自動血球分析装置で共通使用できる標準物質は供給されていないため、基準分析法で値付けした新鮮血液が参照物質となる。

## 3. 基準分析法

自動血球分析装置から得られる計測項目

(Hgb, RBC, WBC, Plt, Retic, WBC Diff) は、物理量でトレースできない項目である。物理量に基づく計測項目であっても、国際的に合意の得られた標準物質がない場合には、SI単位にトレース可能な基準分析法を選択することとなる。従って、自動血球分析装置の計測項目で物理量にトレースできないものは、国際的に認知された標準法にトレース可能であるが、SI単位にトレース可能ではない<sup>15)</sup>。

このような状況であるため、各メーカーが統一した国際的に認知された基準分析法を選択することが大事であり、SI単位にトレース可能であるかどうかの議論よりも、統一した基準分析法の明確化が標準化においてより重要な課題である。これが統一されれば、ICSH/WHO用語<sup>9), 10), 11)</sup>で言うところの比較性 / 対比性 / 整合性 (Comparability; ひとつの分析法で得られた値と参照法との相関性) の妥当性を確認することにより、統一した基準分析法とメーカー内のPrimary Calibrator (第1の校正用装置・試薬・校正に用いる物質および器具) 間でのトレーサビリティ連鎖が明確となる。これにより、Primary Calibratorから市販装置への伝達性 (Transferability) が確保されることとなり、互換性 (Commutability: 異なった施設あるいは異なった測定方法で得た測定値が係数を用いることにより互いに同じデータにすること、あるいは、目的として設定した許容限界に互いに入っていること) が確保され、国際的な血液検査の標準化が実現できる。この場合、採用されるべき基準分析法はICSHあるいはWHO勧告法やCLSIの方法による値を基準とするべきである。

付録2に、「トレーサビリティ連鎖 (ISO17511) とICSH, WHOによる分析法概念」<sup>16)</sup>の比較をまとめたので、変遷を振り返る意味で、参照していただきたい。表3に血液検査に関わる参照法のリストを示した。これにより、ICSH, ISLH, WHO, CLSIの活動と各団体の連携の様子を確認することができる。基準分析法はICSHからは論文で示され、CLSIからは血液学分野の分析規格として示されている。WHOはICSHと連携している。CLSIはISO国際工業標準「臨床検査と体外診断検査システム」専門委員会 (ISO/TC212) の事務局を担当している。現在、血液検査の個別参照法に関わるISO規格は存在

生物試料分析

表3 ICSH、ISLH、WHO、CLSI参照法の変遷

参照法	ICSH	ISLH	WHO	CLSI	Year	内容
Hgb	---	---	---	H15-A3	2000	ヘモグロビン定量：ICSH; Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood; Approved Standard - Third Edition
Hgb	ICSH	---	---	---	1996	ヘモグロビン定量：ICSH; Expert Panel on Haemoglobinometry: Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood. J Clin Pathol 49: 271-274 1996
Hgb	ICSH	---	---	---	1987	ヘモグロビン定量：ICSH; Expert Panel on Haemoglobinometry: Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood and specification for international haemoglobinocyanide reference preparation (3rd edition). Clin Lab Haematol 9: 73-79 1987
Hgb	ICSH	---	WHO	---	1971	ヘモグロビン定量：ICSH; Determination of the haemoglobin content of blood. WHO/BS/71. 1026-WHO/HLS/71. 46. 1971
HCT	ICSH	---	---	---	2003	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量(代用法)：ICSH: Recommendations for "Surrogate Reference" Method for the Packed Cell Volume
HCT	ICSH	---	---	---	2001	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量：ICSH: Recommendation for the reference method for the packed cell volume Lab. Haematol 7: 148-170 2001
HCT	---	---	---	H07-A3	2000	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量：ICSH: Procedure for Determining Packed Cell Volume by the Microhematocrit Method; Approved Standard - Third Edition
HCT	ICSH	---	WHO	---	2000	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量：ICSH: Recommended method for the determination of packed cell volume by centrifugation. World Health Organization, WHO/DIL/00.2 2000
HCT	ICSH	---	WHO	---	1989	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量：ICSH: Recommended method for the determination of packed cell volume by centrifugation. WHO/LAB/89.1. 1989
HCT	ICSH	---	---	---	1980	マイクロヘマトクリット法によるPCV定量：ICSH: Recommendation for reference method for determination by centrifugation of packed cell volume of blood. J Clin Pathol 33: 1-2 1980
WBC, RBC	ICSH	---	---	---	1994	赤血球・白血球の参照値(同時通過補正)：ICSH: Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes. Clin Lab Haematol 16: 131-138 1994
WBC, RBC, Plt	ICSH	---	---	---	1988	赤血球・白血球・血小板計数の人血参照値：ICSH: The assignment of values to fresh blood used for calibrating automated blood cell counters. Clin Lab Haematol 10: 203-212 1988
Plt	ICSH	ISLH	---	---	2001	血小板数(免疫血小板マーカーによるフローサイトメトリ法)：ICSH: Expert Panel on Cytometry and ICSH Task Force on Platelet Counting. Platelet counting by RBC/platelet ratio method. A reference method. Am J Clin Pathol 115, 460-464 2001
WBC, Plt	---	---	WHO	---	2000	白血球・血小板数(視算法)：Recommended methods for the visual determination of white cell count and platelet count. WHO/DIL/00.3, 2000
WBC, Plt	ICSH	---	WHO	---	1988	白血球・血小板視算法：ICSH: Recommended methods for the visual determination of white cell count and platelet count. WHO/DIL/88.3, 1988
Plt	---	---	---	---	1950	血小板視算法：Brecher G., Cronkite RP.: Brecher & Cronkite Method Morphology and enumeration of human blood platelets. J App Physiol 3: 365-377, 1950
WBC, Diff.	---	---	---	H20-A2	2007	白血球分類リファレンス法(視算法)：Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Method; Approved Standard
WBC, Diff.	ICSH	---	---	---	1990	白血球分類結果の表示法：ICSH; Expert Panel on Cytometry: Recommendation of the International Council for Standardization in Haematology on Reporting Differential Leukocyte Counts. Clin Lab Haematol 17: 113 1995
Histogram	ICSH	---	---	---	1990	赤血球・白血球・血小板のヒストグラム：ICSH; Recommendations for the analysis of red cell, white cell and platelet size distribution curves: Method for fitting a single reference distribution and assessing goodness of fit. Clin Lab Haematol 12: 417-431 1990
Retic	ICSH	---	---	H44-A2	2004	網赤血球数(フローサイトと超生体染色)：Method for Reticulocyte Counting (Flow Cytometry and Supravital Dyes); Approved Guideline - Second Edition
Retic	ICSH	---	---	---	1998	網赤血球数：ICSH: Proposed reference method for Reticulocyte counting based on the determination of the reticulocyte to red cell ratio. Clinical and Laboratory Haematology 20: 77-79, 1998
Retic	ICSH	---	WHO	---	1992	網赤血球数(超生体染色)：ICSH; Expert Panel on Cytometry: ICSH guidelines for reticulocyte counting by microscopy of supravital stained preparations. World Health Organization, WHO/LBS/92.3 1992
評価法	ICSH	---	---	---	1994	自動血球分析装置の評価方法(白血球分画、網赤血球、細胞表面マーカー)：ICSH; Guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting and cell marker applications. Clinical and Laboratory haematology 16: 157-174, 1994

していない。ICSHでは、Haemoglobin Standard Material、Extended Differential Blood Count、Protocol for POCT Blood Counting Analysis<sup>17)</sup>、Bone Marrow Standardization<sup>18)</sup>、ESR (erythrocyte sedimentation rate) などのプロジェクトが進行中である<sup>3)</sup>。ちなみに、凝固検査の参照法および参照物質に関しては、以前はICSHが関与していたが、現在は国際血栓止血学会のSSC (Standard

and Science Committee) の専決事項となっている。

V. 血液検査と化学検査の精確さ検証の違い

血液学的検査の血球計数検査では、一定容積あたりの細胞数と細胞容積を計測するため、あたかも国際標準が存在するかにみえる。



従来、細胞数算定ではガラス計算板法が基本であったが、現在では自動血球計数装置を利用した方法が推奨されている。従って、計数および計容積検査には、各メーカーのコンセンサスが得られる計数装置を用いた国際的絶対法 (Definitive method) が存在しないため、SI単位表示が可能であるにもかかわらずトレーサブルである項目として扱うことができない。JAB RL 310-2004「認定の基準についての指針—臨床検査室—」<sup>19)</sup>においても、CBC検査や白血球百分率についての表記はない。これは検査材料・測定対象の特殊性に起因している。すなわち、血球という生きている細胞を対象としているため、広く検証できる標準物質が確立できない。従って、SI単位に直結する分析法が確定されていないため追跡性 (Traceability) と伝達性 (Transferability) が明確とはいえない。このような血液試料がもつ特性により、臨床血液検査では所内標準システム (In House Standardization System) としての校正器の階層化が必要である<sup>15)</sup>。ここでいう校正器とは、日常分析法を含む各階層における、装置・試薬・標準物質も指している。

現時点ではメーカーで定められた精確さをトレーサビリティ体系図確かめることが非常に重要である。物理量に基づく項目に関してはSI単位にトレーサブルな基準分析法 (基準操作法) が選択される。しかし、分析値の項目が長さ・重さ・容積・濃度などの物理量にトレーサブルでない場合には、国際的に認知された標準法 (国際常用標準操作法) を選択する必要がある、血液検査領域では基準分析法としてICSH勧告法やCLSIの方法を選択することが望ましい。

自動血球分析装置の各メーカーは精度を保証するためにメーカー内検査室 (QCセンター) を設立し、あらかじめ決められた手順でもって厳格に運用している。臨床検査室における多くの測定項目類が非SI単位を使用しているため、計測方法の目標はSI単位にトレーサブルとなるようにすべきであるが、それがSI単位にトレーサブルでない場合でも、比較性 (Comparability) が妥当であるかどうかを明らかにすることが、現実的で良い解決方法と言える。従って、現時点で最も重要なことは各メーカーのQCセンターに設置された一次校正器が統一された標準法を選択し

ているかということである。具体的に血球計数項目について、基準分析法の問題点およびSI単位にトレーサブルとされない理由について述べる。

## 1. ヘモグロビン (Hgb)

ヘモグロビン濃度の基準分析法はICSH勧告法やCLSIの方法があり、ヒト血液中のヘモグロビン濃度測定のための基準分析法とシアンメトヘモグロビン法による標準物質の作製方法が明示されている。この方法では、ヒト血液溶血のための試薬の成分は基準分析法によって指定されたものを使用し、指定された試薬と新鮮血液を用いてヘモグロビン濃度に関する標準物質を作製することができる。このように、ヘモグロビン濃度は物理量でたどることができる唯一の項目であり、SI単位にトレーサブルである。しかし、キャリブレーションは新鮮血液であることが求められているため、各社の自動血球分析装置に共通使用できる標準物質は供給されていない。

## 2. ヘマトクリット (Hct ; PCV)

ヘマトクリットの基準分析法は、ICSH勧告法やCLSIの方法ではトラップドプラズマ補正のないマイクロヘマトクリット法が参照法となっている。トラップドプラズマは健常人で1~3%、小赤血球性貧血や低色素性貧血の場合に増加し、トラップドプラズマの量は測定法により1~5%の幅がある<sup>20)</sup>。一方、電気抵抗法によるヘマトクリット計測は血球容積の積分値から計算されるため、原理的にトラップドプラズマによる影響はないことから、参照法とは計測値に差が生じる。また、血球分析装置によるMCV測定には低張条件で血球を膨化する方法と、高張条件で血球を縮小させる方法があるため、機種と試薬に応じた固有の条件が存在する。自動血球分析装置のヘマトクリット計測では、細胞の容積計測または光断面積計測による平均赤血球容積 (MCV) を使用し、RBCとMCVを掛け合わせることで計算して分析値を得ていることが多い。その結果、ヘマトクリット分析結果は%で表示されるものの、試薬や計測原理の違いによる不正確さが大きいいため、SI単位にトレーサブルな物理量とはならない。

### 3. 赤血球数,白血球数 (RBC、WBC)<sup>21), 22)</sup>

赤血球数および白血球数算定の基準分析法はICSH勧告法やCLSIの方法によれば、単一検知部の電気抵抗式自動血球分析装置を利用した方法が1988年にICSHから示されている<sup>21)</sup>。ここには、値付けに使用する自動血球計数器の校正と管理が述べられており、以下の通り装置の仕様や評価方法が規定されている。

- ・全自動型ではない電気抵抗方式のシングルチャネルカウンタを用いる。
- ・S/N (信号/ノイズ比)は、容積が90fLの細胞で100:1以上であること。
- ・同時通過補正が自動的に行われ、同時通過補正による誤差は2%以下であること。
- ・同時通過補正はPPP (Platelet Poor Plasma) と濃縮新鮮血の希釈を基準として同時通過補正の証明を行う。
- ・アパチャは直径80~100 $\mu$ m、厚さと直径の比率70~100%を推奨している。
- ・偽信号の発生に対して対策がなされていること。

1994年、ICSHは赤血球数および白血球数の算定の同時通過補正の誤差範囲をより厳格にし、総合誤差が赤血球数では3.5%から2%<sup>22)</sup>となった。ここでは同時通過の誤差が1%以下と規定されている。現状では、各血球計数装置メーカーはICSHが推奨した計数性能を有する社内標準機を用いて値付けをしたキャリブプレート (各社標準血球) を作製し市販している。また、電気抵抗方式のシングルカウンタを用いて白血球を計測するには、前処理として赤血球を溶血するが、使用する溶血剤によって、適正濃度、反応時間および反応温度などを規定する必要がある。しかし、ICSHではこの前処理に使用する溶血剤について規定していないため、国際的に認知された溶血剤はないと言える。WHOの推奨する白血球数・血小板の参照法は計算板による視算法が示されている。

その結果、赤血球数・白血球数の分析結果は容積当りの細胞数で表示されるものの、試薬や計測原理の違いによる不正確さが大きいため、SI単位にトレーサブルな物理量とはならない。基準分析法に向けて追跡可能であるが、キャリブプレートが新鮮血液であるため、各社の自動血球分析装置で共通使用できる標準物質は供給さ

れていない。

### 4. 血小板数<sup>23), 24)</sup>

血小板標準計測法 (参照法) は複数存在し、位相差顕微鏡による直接法としてWHO法ブレッカー・クロンカイト法がある。表3に示す通り、1988年にWHOにより参照法が提示され最新版は2000年である。2001年には、血液学の国際標準化組織であるICSHおよびISLHにより血小板参照法 (ISLH/ICSH法) が提示された<sup>25)</sup>。この方法はCD61およびCD41モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリにより赤血球数と血小板数の比率を計測し、あらかじめ電気抵抗法で算定された赤血球の絶対数を用いて血小板数を算出する必要がある。この参照法は、干渉物質の影響が最小となるため、現時点で最も信頼できる国際標準法といえるが、課題は大きく2つある。第1は、同時通過の希釈倍率による正確度への影響である。ハリソンら<sup>26)</sup>によれば、参照法の同時通過の影響を最適にする希釈倍率があることを指摘しており、田中ら<sup>27)</sup>や永井ら<sup>28)</sup>も同様の指摘をしている。第2は、血小板容積の下限閾値の定義が不明確な点である。現在、計算板法を参照法としているメーカーもあるが、これらの課題が解決できれば、各メーカーは統一した参照法としてISLH/ICSH法を採用することが望ましいと言える。血小板を確実に抽出するためには、第1ゲーティングを散乱光からCD61/CD41陽性細胞に設定し、その上で異なる計測原理においても適用できる血小板容積の下限閾値の定義法を検討する必要がある<sup>29)</sup>。

### 5. 白血球分類

白血球5分類についての基準分析法は、顕微鏡を用いた形態分類による細胞分類評価基準があり、1992年には「参照白血球百分率計測と機器評価法 (H20-A)」がNCCLSから発行された<sup>30)</sup>。しかしながら、白血球百分率の参照値計測の際に、形態分類に用いる血液塗抹標本の作製法 (ウェッジ法・スピナ法) や標本上の観察部位により分類値が変わってしまう場合があり<sup>31)</sup>、ウェッジ法では適切な観察部位を選定することが特に重要である<sup>32)</sup>。H20-Aは2007年にCLSI H20-A2に更新された。主な変更点は、次の通りである。

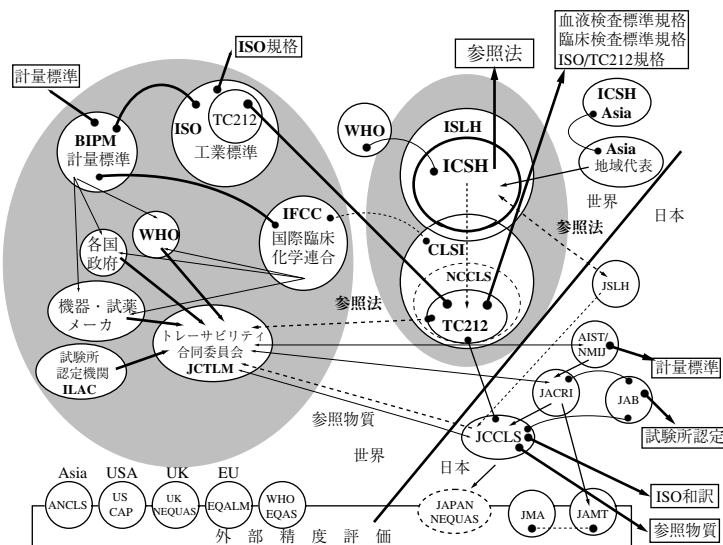


図4 世界における標準化機関および外部精度評価機関の関係図 (2006年5月以降)

・精密度向上のためフローサイトメトリ法が代替参照法として提案された。ただし、単球比率の差があることやコンセンサスのとれた方法がないという問題点がある。

- ・写真またはデジタル画像の利用
  - ・塗抹標本の番号付けをランダム化 (同一検体識別ができないようにする)
  - ・正常検体の判定基準である基準範囲の更新
- ICSHは、形態分類による基準分析法とは別に、白血球表面抗原マーカーを用いたフローサイトメトリ計測値を基準分析法とする検討をしている<sup>3)</sup>。

## 6. 網赤血球数

1992年にICSHおよびWHOが超生体染色標本の顕微鏡観察による網赤血球計数のガイドラインが示された。1997年には、CLSI規格H44-Aが発行されたが、2004年に改訂版が示された。この改訂版H44-A2は、CLSIとICSHがはじめて連携して発行された規格であり、ここではフローサイトメトリ法を比較参照法として認め、また、幼若網赤血球指数 (IRF, Immature Reticulocyte Fraction) の記載をした。しかし、その計算方法については具体性に欠けている。

## 7. 自動血球分析装置の評価法

1994年にICSHは、自動血球分析装置 (白血

球分類・網赤血球計数・細胞マーカー計測を含む) の評価のためのガイドライン<sup>33)</sup> (精密度<sup>34)</sup>・直線性<sup>35)</sup>・キャリアオーバー<sup>33)</sup>・相関性<sup>36)</sup>・臨床感度など) が示されており、FDAでも採用されている<sup>37)</sup>。

## 8. 標準化機関

現在、国際的標準化機構には、IFCC、WHO、CLSI、ICSH、ISOなどの国際標準化団体が並存し、その結果、国際標準が複雑に存在している現状にある。図4は、2006年5月のICSH改組後の標準機関と外部精度評価機関の関連図である。

## VI. おわりに

分子量が小さくて、純正品が得られ易い臨床化学分野にあっては、各メーカーが利用できる国際的標準物質が容易に調整できる。しかしながら、臨床血液分野では血液の性状の多様さから国際的標準物質を作りえない現状にある。例えば、もっとも信頼できるとされるヘモグロビン (赤血球溶血液あるいはWHOのヘモグロビンのバイオリジカルスタンダード) に対して電気泳動を実施した場合、ヘモグロビンAの分子量分布は決してシャープなものではなく一定の幅がある。厳格な意味では各社共通のトレーサブル

チェックに用いるヘモグロビン標準物質としての確性に欠けるものである。このような理由から、国立標準技術研究所（NIST: National Institute of Standards and Technology）では血液検査の標準試料の提供は行っていない。また、計数および容積測定が実施できるとされる各メーカーの基準器においても、その国際規格は確立されておらず、まだ、それに対するコンセンサスが得られている標準物質は存在しない。

検査血液学に関する参照法はICSHからは論文形式でガイドラインが示される。一方、CLSIからは血液学分野の分析規格として示されている。今までの歴史を振り返ると、ICSHガイドラインを元にCLSI（NCCLS）規格となったものに、PCV・Hgb・Reticがあるが、WBC・RBC・Plt・WBC Diffなどは規格化されていない。CLSI規格の作成・制定は、世界各国のボランティアにより運営されている。また、CLSIはISO国際工業標準「臨床検査と体外診断検査システム」専門委員会（ISO/TC212）の事務局を担当しているが、血液検査の個別参照法に関わるISO規格は存在していない。1994年にICSHから示された自動血球分析装置の評価方法ガイドラインは、CLSI規格となっていないが、FDAの認知規格となっている。2008年11月にICSHは、このガイドラインの改訂作業を開始した。

現在、国際的標準化機構には、IFCC、WHO、CLSI、ICSH、ISOなどの国際標準化団体が並存し、その結果、国際標準が複雑に存在している現状にある。このため、この乱立がある意味では標準化の目的の妨げになっているとも表現できる。これを調整するために、標準物質をもって各種の国際標準の統一化を図ろうというのがトレーサビリティ委員会JCTLMの役割である。すなわち、JCTLMは、各種の国際的標準化推進

団体がジョイントして、トレーサビリティのコンセンサスを得るための委員会である。

ICSHガイドラインを規格化するには、不可能かもしれないが、まず、各社が利用しうる基準分析装置を決定することである。白血球に関しては溶血剤の問題、血小板に関しては同時通過、希釈倍率の問題、そして血小板粒度分布の下限基準および小血小板分析法の開示などの問題点がある<sup>21), 22), 25), 29)</sup>。このような問題点を解決するには、ICSH・ISLH・WHO・欧州血液学会（ESH: The European School of Haematology）・米国血液学会（ASH: American Society of Hematology）・アメリカ病理医会（CAP: College of American Pathologists）・ISO・CLSIなどの専門学会・専門委員会と共同して委員会を設立し、その上で熟慮して、各血球計数器メーカー連合会などとの共同で、国際標準を定めて実行に移すことが望ましい。さて、ここで日本は役割として、中立的な立場から国際委員会討議に加わる必要があるが、結果として何を担うことができるのだろうか？

【付録1】血液検査標準化に関わる用語

真値と不確かさに関連する用語を表4に示した。

・真値（True value）：

測定値の信頼性の程度は、かたよりの成分を示す真度または正確さ（Trueness）、ばらつきの成分を示す精度または精密さ（Precision、ICSHでは精密度という）により表現されており、前者は系統誤差であり後者は偶然誤差と呼ばれる。また精密で正確であるという意味で、両者をまとめて精度または精確さ（Accuracy、ICSHでは正確度という）などの用語により表現されている。

表4 ISLH/WHO、JSCP、JSCCの用語比較（True value, Uncertainty）

Name	定義団体	名称	用語の定義
True Value	ICSH, WHO	真値	絶対法により得られる値
	JSCP 1996 JSCC 1996	真の値	最も正しい測定値。通常は求められないので、真の値とみなしうるものとして、測定系の最高位の測定方法（基準分析法）によって得た値を用いる。
Uncertainty	ICSH, WHO	不確かさ	1つの測定結果に関連するもので、その測定法のせいとしうるような値の分散度を示すパラメータ。
	JSCP 1996		測定値について、その真の値が存在する範囲を示す推定値。
	JSCC 1996		測定値について、その真の値が存在する範囲を示す推定値。 注：計測の領域では、overall accuracyを精度（不確かさ）とし、trueness（真度）とprecision（精密さ）を合わせもつものとしている。

表5 ISLH/WHO、JSCP、JSCCの用語比較 (Traceability関連)

Name	定義団体	名称	用語の定義
Measurement	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996		
	JSCC 1996	測定体系	正確さと伝達とトレーサビリティが可能なように測定法と標準物質とで組み立てた階級構造
Traceability	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	トレーサビリティ (追跡性)	測定体系の上でより高位の正確さに次々と合わせられること
	JSCC 1996	トレーサビリティ	
Transferability	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996		
	JSCC 1996	伝達性	測定体系の上でより高位の正確さを順次下位のものに合わせていくこと
Comparability	ICSH, WHO	比較性	ひとつの分析手法により得られた値と参照値との相関性
	JSCP 1996	-----	-----
	JSCC 1996	-----	-----
Compatibility	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996		
	JSCC 1996	整合性	体系 (システム) として互いに等しい内容であると認められること

る。ICSHの定義によれば、正確度は「推定された値と真値の間の一致度・不正確の程度・量により示す」と表現され、精密度は「反復測定値の一致度」と表現されている。

・不確かさ (Uncertainty) :

「計測における不確かさの表現ガイド」(Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement、略称：GUM)<sup>30)</sup>によれば、不確かさは「測定結果に付随した、合理的に測定量に結びつけられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータ」と定義されている。ICSHによれば、不確かさは「測定値についてその真の値が存在する範囲を示す推定値」と定義されていたが、WHOとの改定の際、「1つの測定結果に関連するもので、その測定法のせいとしうるような値の分散度を示すパラメータ」という定義となった。

・トレーサビリティ (Traceability) :

分析値のSI単位にトレーサブルである (SI単位に向けて遡れる切れ目のない繋がり) を理解するための重要な用語は、追跡性 (Traceability)、伝達性 (Transferability) および比較性 (Comparability) である。Traceability関連の用語を表5に示した。

参照法 (Reference Method)

ICSHによる分析法に関する用語の定義は3つあり、①絶対法 (Definitive Method) 「十分な検討に基づき、もっとも正確・精密な値を測定し得ると認められた方法」、②参照法 (Reference

Method) 「絶対法と比べたうえで、十分正確・精密と認められた方法」、③選定法 (Selected Method) 「正確さ、精密さ、目的、省力、経済性、簡便性の点から、検査室用として信頼性があると認められた方法」である。JCCP案ではReference methodは「十分に研究され必要条件ならびに手順が明確に記述され、目的とする用途に相応した正確さと精密さをもった値を得ることができる測定方法」という定義である。臨床化学領域では、比較参照法の意味はなく「科学的根拠に基づいた確固たる方法であり、これにより得られた値は学会の勧告する値であり、それを提供する専門家の検証を得た普遍的な方法」として定義されて使用される。従って、通常は、参照法は比較参照法、比較法comparative methodなどを使用することが望ましいとされる。関連用語を表6に示した。

・校正用装置ないし試薬 (Calibrator)、対照 (Control)、標準 (Standard)

Calibratorに関する用語の比較を表7に示した。血液検査領域のCalibratorは「校正用装置ないし試薬」(ICSH/WHO)と定義され、計測装置に主体があり、それを校正に使用する試料と使用する試薬も含めた概念となっている。IVD指令の定義でも、装置・試薬・標準物質、比較参照物質のすべてを含む概念である。一方、臨床化学領域のCalibratorは「検量用試料」(JSCC)と定義され、校正に使用する試料だけの概念である。

・標準物質 (Reference Material)

標準物質に関わる中間媒介物 (Intermediates)

# 生物試料分析

表6 ISLH/WHO、JSCP、JSCCの用語比較 (Method)

Name	定義団体	名称	用語の定義	
Definitive method	ICSH, WHO	絶対法	十分な検討に基づき、もっとも正確・精密な値を測定し得ると認められた方法	
	JSCP 1996	基準分析法	測定原理的に誤差を最低の水準に抑えることができる測定方法で、これが理論的にも実験的にも証明されているもの	
	JSCC 1996	(絶対) 基準法		
Reference method	ICSH, WHO	参照法	Definitive Methodと比べたうえで、十分正確・精密と認められた方法	
	JSCP 1996		十分に研究され必要条件ならびに手順が明確に記載され、目的とする用途に相応した正確さと精密さをもった値を得ることができる測定方法	
	JSCC 1996	実用基準法	測定体系上(絶対)基準法に継ぐ測定法であり、十分に研究され、必要条件ならびに手順が明確に記載され、目的とする用途に相応した正確さと精密さをもった値が得られる測定法	
International reference method	ICSH, WHO	国際参照法	一定の国際的専門機関で確立された方法	
	JSCP 1996			
	JSCC 1996			
Field method Routine method	ICSH, WHO	-----	多数の測定試料に応じることができ日常的に用いる精密さの有する測定方法	
	JSCP 1996	日常一般法		
	JSCC 1996	日常検査法		
Selected method	ICSH, WHO	選択法	正確さ、精密さ、目的、省力・経済性、簡便性の点から、検査室用として信頼性があると認められた方法	
	JSCP 1996	推奨法	日常一般法のうち、学協会等の団体により日常用いることを推薦している測定方法	
	JSCC 1996	推奨日常検査法	日常一般法のうち、学術団体等によって日常分析に使用することを推奨している測定方法	
Recommended method	ICSH, WHO	-----	国際機関あるいは学会等により使用目的を設定して定めた測定方法	
	JSCP 1996	常用標準法		
	JSCC 1996			
Consensus method	ICSH, WHO	-----	学協会等が定めた勧告法のうち、日常一般法との比較を容易にすることができ、かつそのときの目安になるように特別に定めた測定方法	
	JSCP 1996	勧告法		酵素活性の測定用に学術団体等が定めた勧告法のうち、日常検査法との比較を容易にすることができ、かつ、そのときの直接の目安になるように特別に定めた測定方法
	JSCC 1996			
Standard method	ICSH, WHO	-----	常用基準法および推奨日常検査法に同じ	
	JSCP 1996			
	JSCC 1996	常用標準法		

表7 ISLH/WHO、JSCP、JSCCの用語比較 (Calibrator, Control, Standard)

Name	定義団体	名称	用語の定義
Calibrator	ICSH, WHO	校正用装置ないし試薬	ひとつの測定を校正・検定・調整に用いる物質ないし器具。
	JSCP 1996	検量用試料ないし器具	測定装置あるいは測定値を得るために行う目盛り付けのための試料ないし器具。
	JSCC 1996	検量用試料	測定装置あるいは測定値を得るために行う目盛り付けのための試料の総称。
Calibration	ICSH, WHO	校正	特定条件下において分析過程のバイアス変換因子 (Bias conversion factor) の測定を行うことと操作レンジ (range) 上での正確度は参照法、参照物質、校正器の適正な使用によって確立されなければならない。
	JSCP 1996		標準機、標準物質などの用いてかたよりを補正すること。
	JSCC 1996	検量	計測数値を定量値に変換する手続き。 注：通常は検量用試料を平行測定して校正する手法が使われる。
Correction	ICSH, WHO	校正	検量物質あるいは基準になる測定法による測定値を用いてかたよりを補正すること 注：これは測定値の正確さについて適用するものである。また、基準になる測定法には、通常、実用基準法あるいは常用基準法が用いられる。なお、計測の領域ではCalibrationの用語を用いている。
	JSCP 1996		
	JSCC 1996		
Control	ICSH, WHO	対照	分析過程の性能が一定であることを検定するために用いられる物質・用具・手技。 分析機器の性能が一定であることを検定するために用いられる物質・用具・または手技。
	JSCP 1996		
	JSCC 1996		
Quality control materials	ICSH, WHO	精度管理物質	分析過程での性能をチェックするための一般検査で用いられる物質。
	JSCP 1996		
	JSCC 1996		
Control materials	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	-----	-----
	JSCC 1996	管理試料	精度管理に用いる試料の総称
Standard	ICSH, WHO	標準	物質、用語、方法、手技、コントロール物質、校正器、単位や分類のための用語を含む。
	JSCP 1996		関係する人々の間で、利益または利便が校正に得られるように、統一・単純化を図る目的で・性能・方法・手続き・考え方などについて定めた取り決め。
	JSCC 1996		
Reference standard	ICSH, WHO	-----	機器の校正、測定方法及び測定値の選定に使用し得る物質・用具を標準として確立されたもので、できれば、物理的・化学的に確立した測定に基づく、あるいは、その礎となり得るもの。
	JSCP 1996	参照標準	
	JSCC 1996	-----	
International Biological Standard	ICSH, WHO	国際生物学的標準品	物理学的・化学的に定量できない、WHOにより定義される国際単位を選定する標準、これは検査室での使用を目的としたものではない。
	JSCP 1996		公衆衛生学および社会医学的な立場からWHOによって人為的に定められた原基物質。
	JSCC 1996		

表 8 ISLH/WHO, JSCP, JSCCの用語比較 (Material)

Name	定義団体	名称	用語の定義
Reference material (RM)	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	-----	-----
	JSCC 1996	標準物質	測定器の校正測定法の評価あるいは物質の値付けの標準として用いる素材または物質で、その一つまたはそれ以上の特性値が、これらの目的に使用されるのに十分な程度で確定されているもの
Certified reference material (CRM)	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	認定標準物質	一つまたはそれ以上の特性値が、技術的に適切な手順を踏んで確立された標準物質で、認証を行う団体によって発行された認証書を添えたもの
Primary reference material	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	一次標準物質	標準物質の特性値が、基準分析法によって決定されたもの
Secondary reference material	JSCP 1996	二次標準物質	標準物質の特性値が、(絶対)基準法によって決定されたもの
	JSCC 1996	-----	-----
Working reference material	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	常用標準物質	日常分析の内部的、外部的な精度管理に常用使用できるように多量に供給される標準物質で、特性値を実用基準法によって決定されたもの
Matrix reference material	JSCP 1996	-----	-----
	JSCC 1996	実試料標準物質	臨床検査用を用いるもので、実際に用いる測定試料と同じ組成を有する標準物質
Simulated reference material	ICSH, WHO	-----	-----
	JSCP 1996	-----	-----
Surrogate reference material	JSCP 1996	-----	-----
	JSCC 1996	代用標準物質	実際に用いる測定試料中の化合物などの測定成分を、一種類の物質で代表させた標準物質で、特性値が(絶対)基準法、実用基準法、常用基準法のいずれかによって決定されたもの

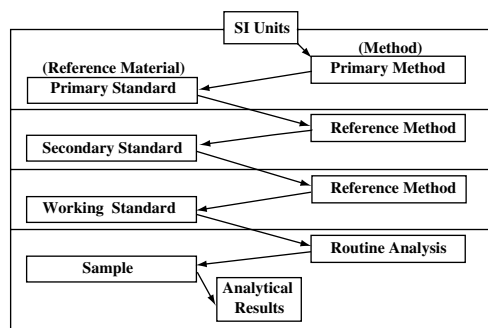


図 5 臨床化学で最も完成されたトレーサビリティの例  
AIST/NMIJによるトレーサビリティの連鎖説明図<http://www.jccls.org/active/international3.html>を一部改変

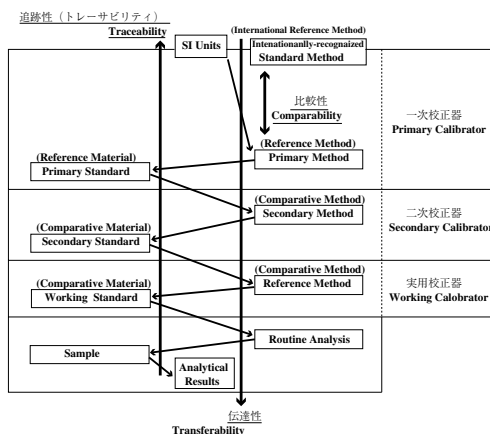


図 6 ICSHの概念を加えた臨床化学で最も完成されたトレーサビリティの例

および比較参照物質 (Comparative Material) に関する用語の比較を表 8 に示した。「Reference Material」のCLSIによる用語の表示レベルは「標準規格：国際的に望ましい用語および定義」として一つの記述があり、「許容できる用語と定

義」として2つの記述がある。血液検査領域での中間媒介物としては新鮮血液と市販標準血液がある。一次標準には新鮮血液が使用される。二次標準は「キャリブレータ血液」または単に「キャリブレータ」と呼ばれ、通常は保存血液

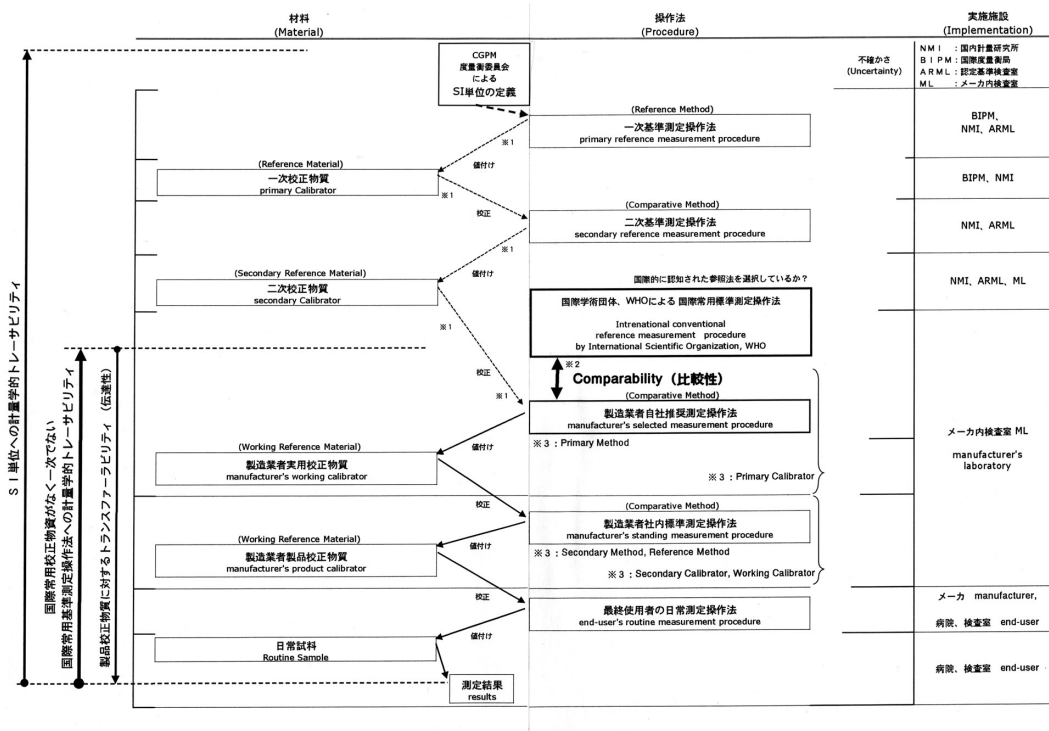


図7 トレーサビリティの連鎖(体系図)における国際参照法とのComparability  
 ISO17511:2003<sup>9)</sup>より引用改変；4.2項「構造と命名」一校正の階層段階構造SI単位への計量学的トレーサビリティ(引用文献内P.10図1)に、一国際常用校正物質がなく一次はない国際常用基準測定操作法への計量学的トレーサビリティ(引用文献内P.17図4)を追記した。国際常用校正物質がないため、SI単位にトレーサブルでないことを図中の点線矢印で示し(※1)、国際参照法の位置づけを表記した。  
 ※2により製造業者自社推奨測定操作法と国際常用標準測定操作法とのComparability(比較性)を表記した。  
 ※3によりICSH/WHOの定義<sup>9), 10), 11)</sup>でのMethod(方法)とCalibrator(校正用装置あるいは試薬)の表記を示した。Calibratorは、ひとつの測定の校正・検定・調整に用いる物質ないし器具という概念である。

が用いられる。精度管理のための市販標準血液は「コントロール血液」または単に「コントロール」と呼ばれ、これはあくまでも精度管理用血液であり装置を校正するためのものではない。

【付録2】トレーサビリティ連鎖 (ISO17511) とICSH、WHOによる分析法概念

図5は産業技術総合研究所/計量標準総合センター(AIST: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology/NMIJ: National Metrology Institute of Japan)によるレーサビリティの連鎖

を示している。図内のReference methodは、中間媒介物(標準物質、比較参照物質)による分析値のSI単位に向けた切れ目のない繋がりを示すために使用されているが、ICSHの定義とは一致するとはいえない。

図5のTraceabilityの連鎖の説明に、ICSHで定義した参照法(Reference method)と、一般的な比較参照法(Comparative method)とを区別したのが図6である。ICSH/WHOの定義では、標準(Standard)は、物質・用語・方法・手技主義・コントロール物質・校正器・単位や分類のための用語を含む概念である。Standardの上に記載



されたMaterialは、中間媒介物（標準物質、比較参照物質）を示し、これにより分析値のSI単位に向けた切れ目のない繋がりが示されている。ICSH/WHOの定義では、校正用装置ないし試薬（Calibrator）は、ひとつの測定を校正・検定・調整に用いる物質ないし器具という概念である。

ISO17511: 2003「体外診断用医薬品・医療機器—生物試料定量測定—校正物質と管理物質の表示値と計量学的トレーサビリティ」では、測定標準はVIMにおける定義により、一次測定標準（primary measurement standard）、二次測定標準（secondary measurement standard）、基準測定標準（reference measurement standard）、実用測定標準（working measurement standard）という校正階層段階が決まったため、より正確な表現となった。SI単位にトレーサブルである場合は「校正の階層段階全体とSI単位への計量学的トレーサビリティ」に示されており、血液検査のようにSI単位にトレーサブルでない場合は「SI単位への計量学的トレーサビリティがなく国際常用標準測定操作法（一次ではない）はあるが国際常用校正物質がない場合」に示されている。両者を比較して、ひとつにまとめたのが図7である。図7の製造業者自社推奨測定操作法に、国際学術団あるいはWHOによる国際常用標準測定操作法を選択することで、ISO17511: 2003で要求されるトレーサビリティが確保されることとなる。

#### 参考文献

- 1) Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. 体外診断用医療用具に関する欧州議会及び閣僚理事会指令
- 2) Michel Lewis ICSH出版リスト. 医療と検査機器・試薬, 31(1): 19-26, 2008
- 3) E Simson: A world focus on standardization in laboratory hematology. International Journal of Laboratory Hematology, 29(Suppl. 1): 2-3, 2007
- 4) S McFadden, C Briggs, B Davis, J Jou, S Machin: The reformed International Council for Standardization in Hematology (ICSH). International Journal of Laboratory Hematology, 30: 89-90, 2008
- 5) ISO9001: 2000; Quality Management Systems—Requirements. 品質マネジメントシステム—要求事項
- 6) ISO17025: 1999; General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. 試験所及び構成機関の能力に対する一般要求事項
- 7) ISO15189: 2003; Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence. 臨床検査室—質と適合能力の対する特定要求事項
- 8) 日本臨床化学会 標準品情報専門委員会: 標準に関する用語, (1996)
- 9) 巽 典之: ICSHの機構と規約; 三輪史朗, 新谷和夫, 松原高賢, 黒川一郎, 巽 典之(編): ICSHと血液検査標準化. ICSH細胞計測日本分科会, 宇宙堂八木書店, 東京, pp50-57, (1987)
- 10) Quality Assurance in Haematology: WHO/LAB/98.4 (1998)
- 11) 巽 典之: 自動血液検査品質保証論. ベックマン・コールタ, 東京, (2006)
- 12) 巽 典之: 日本臨床病理学会標準委員会: 血液小委員会報告. 臨床病理, 44(10): 991-1002, 1996
- 13) JAB RL331-2004: 「測定のトレーサビリティについての指針」
- 14) (社)日本臨床衛生検査技師会: 定量検査の精密さ・正確さ 評価法ワーキンググループ. 臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ評価法指針(改訂版). 日本臨床検査標準化協議会会誌, 14(2): 13-26, 1994
- 15) Yutaka Nagai, Hiroshi Kondo, Noriyuki Tatsumi: Evaluation of Accuracy and Traceability of Automated Hematology Analyzer; Celltac F as an Example. Medicine and Biology, 149(12): 468-482, 2005
- 16) ISO17511: 2003; In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in biological samples. Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. 体外診断用医薬品・医療機器—生物試料の定量測定—校正物質/管理物質の表示値計量学的トレーサビリティ
- 17) C Briggs, J Carter, S-H Lee, L Sandhaus, R Simon-Lopez, J-L, Vives Corrons: ICSH Guideline for worldwide point-of-care testing in haematology with special reference to the complete blood count. International Journal of Laboratory Hematology, 30: 105-116, 2008
- 18) S-H Lee, WN Erber, A Porwit, M Tomonaga, LC Peterson: ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports
- 19) JAB RL310: 2004; Guideline of Accreditation Criteria—Clinical Laboratory— in Appendix C. 「認定の基準についての指針—臨床検査室—」
- 20) Kazuo Niitani: Use of Indocyanine Green for the Determination of Trapped Plasma. Proceedings of the 5th ISQC-TOKYO, 54-61, (1983)
- 21) International Committee for Standardization in

- Haematology: The assignment of values to fresh blood used for calibrating automated blood cell counters. Clin. Lab. Haematol., 10: 203-212, 1988
- 22) International Council for Standardization in Haematology: Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes. Clin. Lab. Haematol., 16: 131-138, 1994
- 23) 永井 豊, 近藤 弘, 巽 典之: 血小板計測標準法. 生物試料分析, 30(3): 203-212, 2007
- 24) Michel Lewis, 川合陽子: 血小板計測の標準化と精確性. 医療と検査機器・試薬, 31(1): 3-14, 2008
- 25) International Council for Standardization in Haematology Expert Panel on Cytometry and International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting: Platelet counting by RBC/platelet ratio method. A reference method. Am. J. Clin. Pathol., 115: 460-464, 2001
- 26) Harrison P, Ault KA, Chapman S, et al.: An interlaboratory study of a candidate reference method for platelet counting. Am. J. Clin. Pathol., 115: 448-459, 2001
- 27) Chiaki Tanaka, Keiji Fujimoto: Reference method for platelet enumeration. Sysmex Journal International, 11: 33-39, 2001
- 28) Yutaka Nagai, Hiroshi Kondo, Noriyuki Tatsumi: Validation of platelet counting accuracy with the Celltac F automated hematology analyzer. Journal of Automated Method and Management in Chemistry, 4: 235-239, 2005
- 29) 巽 典之, 永 井豊: 血小板計測に関わる今後の方向性. 医療と検査機器・試薬, 31(1): 1-14, 2008
- 30) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, Document H20-A, (1992)
- 31) Berend Houwen: The Differential Cell Count. Laboratory Hematology, 7: 89-100, 2001
- 32) 永井 豊, 近藤 弘, 巽 典之: 計測技術テイーチング; 自動血球分析装置の基礎原理. 宇宙堂八木書店, 東京, 114-145, (2006)
- 33) International Council for Standardization in Haematology Expert Panel on Cytometry: Guidelines for the evaluation of blood cell analyzers including those used for differential leukocyte and reticulocyte counting and cell marker applications. Clin. Lab. Haematol., 16: 157-174, 1994
- 34) Clinical and Laboratory Standards Institute: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods. Approved Guideline-Second Edition, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, Document EP5-A2, (2004)
- 35) Clinical and Laboratory Standards Institute: Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods. Approved Guideline, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, Document EP6-A, (2003)
- 36) Clinical and Laboratory Standards Institute: Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. Approved Guideline-Second Edition, Approved Guideline, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, Document EP9-A2, (2002)
- 37) Class II Special Controls Guidance Document: Premarket Notifications for Automated Differential Cell Counters for Immature or Abnormal Blood Cells; Final Guidance for Industry and FDA. Dec 4, (2001)
- 38) The Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) 1st edition, ISO, (1995)